

Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620078, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28,
denis_savin92@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИЙ СЕРИНА В ПОЛИПЕПТИДНОЙ ЦЕПИ БЕЛКА МЕТОДОМ ПОСТРОЕНИЯ СЕТЕЙ*

Ключевые слова: серин, полипептидная цепь, рианодин-чувствительный канал, конформация, взвешенный граф, сеть, первичная структура белка, Т-критерий Стьюдента, статистика конформаций аминокислот.

Рианодин-чувствительные каналы (RyRs) представляют собой важную цель для структурных исследований [1], являются не только внутриклеточными ионными каналами, отвечающими за быстрое высвобождение двухвалентных ионов кальция из сарко- и эндоплазматического ретикулума в цитоплазме [1], но и белками, состоящими из аминокислот и только аминокислот на момент синтеза в рибосомах.

Последовательность аминокислот для RyR-канала сердечной изоформы была установлена в 1990-м году [2], проводились исследования структуры RyR и методом криоэлектронной микроскопии [3]. Методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) [4] опосредовано были получены координаты элементов структуры рианодин-чувствительного канала сердечной изоформы на участке 12–217 и записаны в файл 2mc2 RCSB PDB. В работах исследователей белка ВРТИ [3,4] замечено, что расстояния вида N-CA, CA-C, C=O относительно постоянны 1.476 ± 0.028 Å, 1.531 ± 0.027 Å, 1.237 ± 0.015 Å. В данной работе для выявления всех слабовариабельных расстояний в остатке серина была построена сеть, порождённая евклидовой метрикой над (11, 55, 1)-графом над множеством атомов {H, N, CA, C, O, HA, CB, HB2, HB3, OG, HG} с координатами из эксперимента работы [4]. Было проведено усреднение по всем таким сетям на участке 12–217 RyR и рассчитаны погрешности по Т-критерию Стьюдента для доверительной вероятности 95 % – определена средняя сеть остатка серина, несмещённые оценки дисперсии для компонент и погрешности для компонент этой сети. Эти 55 расстояний сети оказались соответственно равными (**H**) 0.97945 ± 0.00065 , 2.11275 ± 0.00262 , 2.92465 ± 0.11078 , 3.55158 ± 0.30020 , 2.8525

± 0.055560 , 2.71864 ± 0.08760 , 2.89967 ± 0.21446 , 3.15749 ± 0.24481 , 3.44776 ± 0.25648 , 3.76387 ± 0.31164 , (N) 1.45429 ± 0.00263 , 2.4548 ± 0.01390 , 3.19894 ± 0.17024 , 2.06017 ± 0.00137 , 2.44558 ± 0.00505 , 2.80817 ± 0.11948 , 2.96613 ± 0.15391 , 3.21258 ± 0.18299 , 3.55442 ± 0.29739 , (CA) 1.5231 ± 0.00273 , 2.39707 ± 0.00311 , 1.07936 ± 0.00037 , 1.52766 ± 0.00122 , 2.14346 ± 0.00106 , 2.14333 ± 0.00110 , 2.42842 ± 0.00131 , 2.90316 ± 0.13642 , (C) 1.23055 ± 0.00092 , 2.13201 ± 0.00141 , 2.49726 ± 0.00390 , 3.01931 ± 0.15549 , 2.85098 ± 0.12349 , 3.24506 ± 0.19430 , 3.72388 ± 0.22883 , (O) 2.90748 ± 0.13136 , 3.12668 ± 0.10871 , 3.58458 ± 0.22990 , 3.39417 ± 0.21074 , 3.69423 ± 0.33607 , 4.11692 ± 0.36166 , (HA) 2.13749 ± 0.00302 , 2.68721 ± 0.12874 , 2.69509 ± 0.12462 , 2.79281 ± 0.11746 , 3.20354 ± 0.23039 , (CB) 1.07984 ± 0.00039 , 1.08031 ± 0.00026 , 1.41641 ± 0.00059 , 1.95858 ± 0.00061 , (HB2) 1.76359 ± 0.00033 , 2.0386 ± 0.00048 , 2.37667 ± 0.11811 , (HB3) 2.03947 ± 0.00057 , 2.51336 ± 0.11689 , (OG) 0.96001 ± 0.00023 (Å), где переменной жирностью текста выделены строки из верхнего треугольника квадратной матрицы бинарного мультиотношения множества атомов остатка серина к множеству атомов остатка серина, а в скобках помечены имена атомов соответствующих данным строкам. Последний атом списка (HG) и расстояния с ним полностью представлены в предыдущих до него строках последним числом списка строки.

Максимальную варьированность проявляет расстояние O – HG между водородом гидроксогруппы и кислородом пептидной группы 4.11692 ± 0.36166 Å. Сортировка списка погрешностей показала 25 относительно постоянных компонент в остатке серина с вариацией расстояний менее 0.02 ангстрем для всех конформаций остатка серина на данном участке рианодин-чувствительного канала и минимальную для полярной связи внутри гидроксогруппы серина (OG-HG) 0.96001 ± 0.00023 Å, несколько большую для менее полярной связи (N-H) 0.97945 ± 0.00065 Å, которая в свою очередь более вариабельна, чем длины связей атома CB (кроме CA-CB) 1.07984 ± 0.00039 , 1.08031 ± 0.00026 , 1.41641 ± 0.00059 Å и расстояние до водорода гидроксогруппы 1.95858 ± 0.00061 Å. Таким образом, замещение водорода на кислород в метильном радикале оставляет sp^3 -гибридизованный углерод с его ближайшими соседями по ковалентным связям структурой с сохраняющимися при конформациях относительными расстояниями – конформационно-жесткой.

Консервативные расстояния предоставляют нам информацию об участках RyRs, для которых известна последовательность, а 3D-структура неизвестна из эксперимента.

Список литературы

1. *Peng W. et al.* Structural basis for the gating mechanism of the type 2 ryanodine receptor RyR2 // *Science*. 2016. Vol. 354, № 6310. P. 301–312.
2. *Nakai J. et al.* Primary structure and functional expression from cDNA of the cardiac ryanodine receptor/calcium release channel // *FEBS Lett.* 1990. Vol. 271. P. 169–177.
3. *Radermacher M. et al.* Cryo-EM of the native structure of the calcium release channel/ryanodine receptor from sarcoplasmic reticulum // *Biophys. J.* 1992. Vol. 61. P. 936–940.
4. *Amador F. J. et al.* Type 2 Ryanodine Receptor Domain A Contains a Unique and Dynamic α -Helix That Transitions to a β -Strand in a Mutant Linked with a Heritable Cardiomyopathy // *Journal of Molecular Biology*. 2013. — Vol. 425, № 21. P. 4034-4046.
5. *Deisenhofer J., Steigemann W.* Crystallographic refinement of the structure of bovine pancreatic trypsin inhibitor at 1.5 Å resolution // *Acta Crystallogr.* 1975. Vol. B31. P. 238–250.
6. *McCammon J. A., Gelin B. R., Karplus M.* Dynamics of folded proteins // *Nature*. 1977. Vol. 267. P. 585–590.

* Работа выполнена при поддержке гранта ППК-5-100-2020.